

10月28日 (木)

Zoom Webinar

<プレナリー講演> 『国内AI創薬の最前線』

座長：水口 賢司 (国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所)

- P-07** 夏目 やよい (医薬基盤・健康・栄養研究所) 1
「新薬創出を加速する人工知能の開発 ～臨床情報を活用した創薬標的探索～」
- P-08** 山西 芳裕 (九州工業大学大学院情報工学研究院) 2
「AIによるデータ駆動型研究が拓く創薬と医療」
- P-09** 蓮岡 淳 (日本製薬工業協会研究開発委員会/武田薬品工業株式会社) .. 3
「産学官連携による創薬 AI 開発」
- P-10** 田端 健司 (アステラス製薬株式会社モダリティ研究所) 4
「アステラス製薬のデータ駆動型創薬とデジタルトランスフォーメーションの推進」

<シンポジウム>

- SP-03** AMED-MPS プロジェクトの5年間を振り返って—MPS (生体模倣システム) の今後を考える— 5

モデレーター：石田 誠一 (崇城大学/国立医薬品食品衛生研究所)

講師：

金森 敏幸 (産業技術総合研究所)

「Microphysiological System (MPS)の国内外の現状と今後の展望」

杉本 昌弘 (東京医科大学)

「数理モデルと生体模倣システム(MPS)による仮想人体構築に向けた取り組み」

伊藤 弓弦 (筑波大学)

「生体模倣システム(MPS)の社会実装に向けた課題考察」

パネルディスカッション：MPS の今後を考える

司会：石田 誠一 (崇城大学/国立医薬品食品衛生研究所)

パネリスト：

金森 敏幸（産業技術総合研究所）、杉本 昌弘（東京医科大学）

伊藤 弓弦（筑波大学）、酒井 康行（東京大学）

<学会賞受賞記念講演>

A-01 北浦 和夫（京都大学福井謙一記念研究センター） 7
「フラグメント分子軌道法と分子間相互作用」

**新薬創出を加速する人工知能の開発
～臨床情報を活用した創薬標的探索～
Development of Artificial Intelligence to Accelerate Drug Discovery
-Drug target discovery by utilizing clinical information-**

夏目 やよい
Yayoi Natsume

医薬基盤・健康・栄養研究所
National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition

現在、人工知能（Artificial Intelligence: AI）の社会実装はあらゆる分野で急速に進んでおり、創薬も例外ではない。ただし、一言で「創薬 AI」と言ってもその内容は多種多様であり、創薬におけるどのプロセスを対象にしたものかによって既に実用レベルに達している技術から未だ発展途中の技術まで幅広い。

我々は、内閣府による官民研究開発投資拡大プログラム（Public/Private R&D Investment Strategic Expansion Program: PRISM）の枠組みに基づいた省庁連携研究プロジェクト「新薬創出を加速する人工知能の開発」を2018年に開始した。本事業では、創薬における臨床試験フェーズ2での失敗率の高さに着目し、実験動物のデータではなくヒトのデータから創薬標的を探索するスキームを開発することでAIによる新薬創出の加速を目指している。

本事業において、我々は対象疾患として肺がん及び特発性肺線維症（IPF）を選択し、①診療情報と紐づいたオミックスデータの収集とデータベース構築、②これらのデータを用いて創薬標的を探索するためのAI開発、③データ解析による創薬標的提示、④事業成果を共有するためのオープンプラットフォーム構築を進めてきた。本講演では、これまでの事業成果について紹介するとともに、創薬をAIで加速するための課題について触れる。

AIによるデータ駆動型研究が拓く創薬と医療
Data-driven drug discovery and healthcare by artificial intelligence

山西 芳裕
Yoshihiro Yamanishi

九州工業大学 大学院情報工学研究院 生命化学情報工学研究系
Kyushu Institute of Technology

近年の生命医科学では、疾患に関するゲノム、トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボローム、フェノーム、インターラクトームなどのマルチオミクス情報が得られるようになり、生体内分子の網羅的解析が可能になった。同時に、膨大な化合物や薬物に関する生物活性情報も蓄積されている。このようなビッグデータ時代において、人工知能 AI の重要性が高まってきており、多様な医薬ビッグデータの融合解析から創薬や医療に繋げる役割が求められている。

本研究では、疾患に関するマルチオミクス情報・臨床情報、化合物に関する化学構造・遺伝子発現・標的分子情報などの医薬ビッグデータを融合解析し、創薬や医療における様々な課題を解決するための機械学習アルゴリズム (AI 基盤技術) の開発を行った。疾患・生体分子・医薬品候補化合物ネットワークを大規模に予測するデータ駆動型アプローチであることが特色である。医薬品候補化合物の標的タンパク質をオフターゲットも含めて明らかにし、その作用機序をパスウェイレベルで考察することが可能になる。当日は、ドラッグリポジショニング、創薬標的探索、ネットワーク創薬、シナジー創薬、細胞直接変換リプログラミング、医薬品分子構造設計への応用例をいくつか紹介する。

産学官連携による創薬 AI 開発
AI development for drug discovery
by the collaboration of industry, academia and government

蓮岡 淳

Atsushi Hasuoka

日本製薬工業協会 研究開発委員会
武田薬品工業(株) 日本開発センター 戦略企画室
JPMA/Takeda Pharmaceutical Co., Ltd.

現在、様々な産業で人工知能（AI）の活用が急速に進んでいます。身近なところでは、AIが画像・音声認識、自然言語処理、自動運転などに活用され、我々の日常生活はますます便利にそして快適になりつつあります。6月に閣議決定された骨太方針でも、日本の経済成長を支える重要な戦略としてAIの活用が示されました。

医薬品開発でも、他の産業と同様にAIの活用が活発に研究されています。AIの活用によって、これまで10-15年を要していた新薬開発の期間を短縮し、よりタイムリーに患者さんに新薬を提供できるものと期待されています。この目標を実現するため、薬剤の薬効や毒性、物理的な性質を予測できるAIや、更に一步進んで、薬としてより好ましいプロファイルを持った薬剤の化学構造を提案するAIの開発が進められています。

日本製薬工業協会では、加盟企業が抱える共通の課題に対して、連携して取り組む活動を行っています。AI開発は製薬企業各社が注目する研究分野ですが、高い予測精度を実現するためには、多様性に富む大量の情報を教師データとしてAIに学習させる必要があります。製薬企業はこれまで主に公共データや自社に蓄積されたデータを活用してAI開発を行ってききましたが、データの偏りやデータ量に課題がありました。この課題を解決して優れたAIを開発するため、約3年前から10社を超える企業で議論を開始しました。この取り組みは、日本医療研究開発機構（AMED）による「産学連携による次世代創薬AI開発（DAIIA）」への企業参画に発展しています。

今回のセミナーでは、創薬研究におけるAI活用の可能性に注目し、現在17社が参画する産学連携と武田薬品工業(株)におけるAI活用を紹介させていただきます。

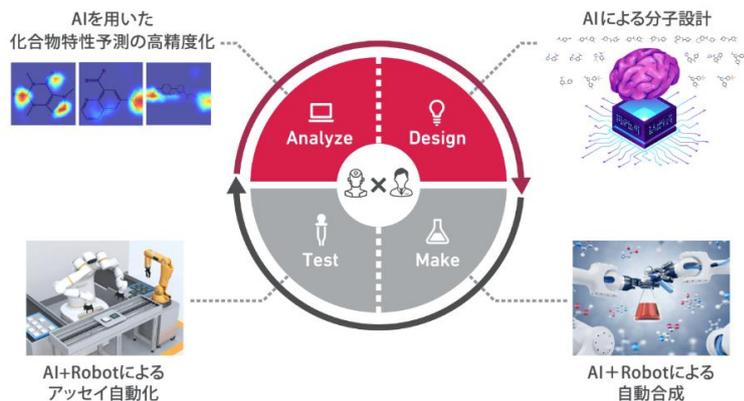
アステラス製薬のデータ駆動型創薬とデジタルトランスフォーメーションの推進 Data-driven drug discovery and digital transformation in modality research at Astellas

田端 健司
Kenji Tabata

アステラス製薬株式会社モダリティ研究所 所長
Modality Research Labs. Astellas Pharma Inc.

創薬化学で培われた機能性分子設計の能力と知見を活かした、高質なモダリティの迅速かつ効率的な探索・最適化を可能にするシステム構築をデータ駆動型創薬の例として紹介し、アステラス製薬におけるデジタルトランスフォーメーション（DX）についてお話したい。

創薬化学手法の変化は早く、アステラス製薬の取り組みとしては、自前の化合物ライブラリーから脱却したオープンライブラリー（J-PUBLIC）の活用、自前合成から外注合成、ロボットによる自動合成、デジタル技術による仮想合成へと進化している。創薬研究者の役割も大きく変化し、人工知能（AI）やロボティクスといったデジタルテクノロジーと共生することが求められる。化合物の最適化プロセスは、Design-Make-Test-Analyzeのサイクルを速く高品質に回転させることに尽きる。



このサイクルでは、通常ある一つの特性だけではなく多様な特性の同時最適化が必要であり、大量データの把握において人間の頭脳を遥かに超えるAIの活用が極めて効果的である。AIがデザインした化合物をロボットが合成・評価し、そこから得られた実験データ

を基にAIが再学習し、より賢く進化する。究極的には、AIの中で自己完結し実験なしに医薬品を創出できる未来に期待したい。しかしながら、少なくとも現時点においては、AIとロボットだけで創薬を実践するには課題も多いため、研究者とAI、ロボットのコラボレーションによる共存共栄を目指している。つまり、人間の思考パターンや実験データを学習したAIを用いて得たアイデアを、人間とロボットが実験し、その結果をAIと人間がまた活用する、といったサイクルを繰り返すシステムの構築を目標にしている。これらを達成するためには、ユーザーフレンドリーなAIやロボットの開発や導入だけではなく、研究者がDXを実践する組織風土やAI/ロボティクスを自由自在に使いこなす研究者のリテラシーの向上も求められる。

アステラス製薬では、研究者とAI、ロボットが共生するデータ駆動型創薬プラットフォームを構築しており、モダリティ研究において実運用を開始し一定の成果も得られている。DX推進のための組織風土改革も合わせて紹介したい。

AMED-MPS プロジェクトの5年を振り返って
—MPS(生体模倣システム)の今後を考える—
Reviewing the five years of the AMED-MPS Project
—The future of MPS (microphysiological systems) —

開催趣旨：

試験期間の短縮や動物実験の代替の流れから、ヒト化 *in vitro* 試験系の開発が盛んになっている。Microphysiological Systems (MPS、生体模倣システム) という呼称も浸透しつつある *Organs-on-a-chip* は、スライドガラスからマルチウェルプレートのサイズの培養器に配置された複数の培養コンパートメントに様々な臓器由来細胞を培養し、培地を循環させることで生体環境を *in vitro* で再現しようとする新規の培養技術である。特に、動物試験を主としてきた医薬品/化粧品開発における次世代の評価系として、製薬企業をはじめとして、世界のライフサイエンス業界がその研究の動向に注目している。

本邦での MPS の社会実装を促進する目的で 2017 年度に開始された AMED-MPS プロジェクトも 5 年を迎え、計画最終年度となった。本学会でも進捗報告を兼ね毎年シンポジウムを開催してきたが、本年度はその総括と MPS の今後を考える。3 名の先生による講演とそれをふまえたパネルディスカッションを企画した。

モデレーター： 石田 誠一 Seichi Ishida

崇城大学 生物生命学部 応用生命科学科
国立医薬品食品衛生研究所

Department of Applied Life Science, Faculty of Biotechnology and Life Science
Sojo University
National Institute of Health Sciences

1. Microphysiological System (MPS)の国内外の現状と今後の展望**Overview of practical utilization and promising future of microphysiological system (MPS)****金森 敏幸 Toshiyuki Kanamori**

産業技術総合研究所 細胞分子工学研究部門

Cellular and Molecular Biotechnology Research Institute, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology

MPS の概念が提出されてから 10 年以上経過し、生物学的な MPS の研究や、それを実現するための工学技術に関する数多くの研究が発出されてきた。現時点での世界中の関心事は、MPS の実用的利点を提示すること、に尽きる。MPS の実用化が最も期待される創薬分野については、これまで長年にわたって構築されてきた *pipeline technology* と比較して、MPS にどれだけ優位性があるかを示すことが、MPS の普及、ひいては製品（産業）として存続させる鍵となっている。我が国の MPS の研究開発は世界と比して遜色ないと考えられるが、少なくともユーザー（主に創薬研究者）を巻き込んだ形での優位性の提示については、欧米が圧倒的に先行している。

一方で、例えば MIT の Bhatia らが示したように (PNAS, 104, 5722 (2007))、MPS は *wet in-vivo* シミュレーターとして期待される。*in vivo* では設定しにくい、できない実験系を MPS で構築し、生命現象を明らかにしていこうという考え方である。このスタンスに立って提案、採択されたのが、杉本先生や酒井先生のプロジェクトであろう。ここで 1 点指摘しておかななくてはならないのは、この目的では MPS 製品は成立し得ないので、生物学系の研究者と工学系の研究者のタグが必須（特に業績にシェアの仕方に工夫が必要）であることである。

2. 数理モデルと生体模倣システム(MPS)による仮想人体構築に向けた取り組み

Mathematical model and MPS toward virtual human development

杉本 昌弘 Masahiro Sugimoto

東京医科大学 医学総合研究所 低侵襲医療開発総合センター

Research and Development Center for Minimally Invasive Therapies, Institute of Medical Science,
Tokyo Medical University

生体の挙動の理解は観測から始まる。近年、生体情報の網羅的観測が可能となり、対象となる現象を説明し得る新しい因子を探索できる可能性は飛躍的に向上した。しかし、これは要素還元的な解析のアプローチの延長であり、少数の因子のみが支配的に影響する現象の解析のみの解明が可能な手法である。一方、多臓器にまたがる全身性の疾患は、様々な因子の状態変化や相互作用によってホメオスタシスが破綻するなど超多次元的なシステムとしての変化が重要であると、我々は直感的に理解している。このギャップを埋めるべく分子のインタラクションを定量的に記述して、生体を一つのシステムとしてとらえ、分子メカニズムに基づく数理モデル化するプロジェクトは数多くあるが、*in vivo* や特にヒトの実験では、観測、介入ともに限界があり、十分なモデルな評価できず、懐疑的な予測しかできていない。そこで、本プロジェクトでは MPS との共同研究により、これらの問題を軽減して、生体情報の観測、データ解析による仮説立案、実験による検証、を現実的にループさせる取り組みを文科省学術改革領域 B にて実施している。生体機能の数理モデルとシミュレーションというシステムズバイオロジーの分野が目指した仮想人体構築を真に解決できる取り組みであると確信しており、これまでの取り組みとこれからの展開を紹介する。

3. 生体模倣システム(MPS)の社会実装に向けた課題考察

Consideration of issues for social implementation of micro-physiological system

伊藤 弓弦 Yuzuru Ito

筑波大学 生命環境系

千代田化工建設株式会社 ライフサイエンス事業部

Faculty of Life and Environmental sciences, University of Tsukuba

Life Science Business Department, Chiyoda Corporation

MPS (Micro Physiological System) は医薬品開発や化学的リスク評価など、ライフサイエンス全般において活用が期待される最先端の解析技術である。臓器細胞をデバイス上に搭載することで生体を模倣することを意図しており、構成要素技術が複雑であることから、MPS を製品として品質管理する上でもこれまで以上にチャレンジングな課題が多い。未踏分野・新領域の常であるが、その課題解決は最早一部の開発者のみでは不可能であり、我が国では 2017 年から AMED 事業として「アカデミア」「細胞サプライヤー」「デバイスサプライヤー」「ユーザー (ファーマ)」が共創体制で、研究開発及び社会実装を進めてきた。

本講では事業内で明確化され、実データを元に解決が進みつつある「MPS の社会実装に向けた課題」について、臓器細胞に求められる要求事項、デバイスに対する要求事項といった側面から発表する。さらにはそれら成果を社会実装する上で考慮しなければならない「規制とのやりとり」「国際標準化へのアプローチ」に関しても考察する。最後に、今後 MPS の導入を検討する企業としてのスタンスに関しても言及してみたい。

4. パネルディスカッション: MPS の今後を考える

Panel Discussion: Thinking about the future of MPS

【司会】石田 誠一: 崇城大学 生物生命学部 応用生命科学科、国立医薬品食品衛生研究所

【パネリスト】

金森 敏幸: 産業技術総合研究所 細胞分子工学研究部門

杉本 昌弘: 東京医科大学 医学総合研究所 低侵襲医療開発総合センター

伊藤 弓弦: 筑波大学 生命環境系、千代田化工建設株式会社 ライフサイエンス事業部

酒井 康行: 東京大学大学院工学系研究科 化学システム工学専攻

フラグメント分子軌道法と分子間相互作用
The Fragment Molecular Orbital Method and Intermolecular Interactions

北浦 和夫
Kazuo Kitaura

京都大学福井謙一記念研究センター
Fukui Institute for Fundamental Chemistry, Kyoto University

フラグメント分子軌道法 (FMO 法)¹は、巨大分子や分子集合体を小さなフラグメントに分割して、フラグメント単量体 (モノマー) と 2 量体 (ダイマー) について、他のフラグメントが及ぼす静電ポテンシャル (環境静電ポテンシャル) の下で *ab initio* MO 計算を行い、それらの全エネルギーを用いて全系の全エネルギーを求める方法である (これは最初に提案された方法で、FMO2 法と呼ばれる)。 E_I と E_{IJ} を、それぞれ環境静電ポテンシャルを含むモノマー I とダイマー IJ の全エネルギーとすると、全系の全エネルギーは次式で計算される。

$$E = \sum_I E_I + \sum_{I>J} (E_{IJ} - E_I - E_J) \quad (1)$$

上式を、環境静電ポテンシャルを含む項をあからさまに書いて整理すると次式となる。

$$E = \sum_I E'_I + \sum_{I>J} \{ (E'_{IJ} - E'_I - E'_J) + \text{Tr}(\Delta \mathbf{D}^{IJ} \mathbf{V}^{IJ}) \} = \sum_I E'_I + \sum_{I>J} \Delta \tilde{E}_{IJ} \quad (2)$$

ここで、 $E'_x = E_x - \text{Tr}(\mathbf{D}^x \mathbf{V}^x)$ は x の内部エネルギー、 \mathbf{V}^x は x にかかる環境静電ポテンシャル、 \mathbf{D}^x は電子密度行列、 $\Delta \mathbf{D}^{xy} = \mathbf{D}^{xy} - \mathbf{D}^x - \mathbf{D}^y$ は xy の差電子密度行列である。

式(2)で、系の全エネルギーがフラグメントのエネルギー E'_x と "フラグメント間相互作用エネルギー" $\Delta \tilde{E}_{IJ}$ (PIE または IFIE と呼ぶ) の和になっている。このように全エネルギーが形式的にモノマーとダイマーの量だけで書けるのは、"分子間相互作用の多体相互作用を 1 体と 2 体相互作用に繰り込んだ" Pair Interaction Molecular Orbital 法^{2,3}が拠り所となっている。

式 (2) により、例えばタンパク質をアミノ酸残基を単位として分割して計算すると、分子内での "アミノ酸残基間の相互作用エネルギー" を知ることができる。さらに、興味があれば、PIE を分子間相互作用の成分分割と同様に、静電相互作用や電荷移相互作用の寄与に分割することもできる (PIEDA)。これらのフラグメントをベースとした解析法は、巨大複雑な分子や分子集合体のプロパティを構造に基づいて理解するための有用なツールとなっている。

本講演では、FMO 法の誕生とその背景を始めとして、各種電子状態理論への展開、解析微分や Hessian 計算法、溶媒モデルや分子力場との融合法などの方法論の解説と、それらの応用例を幾つか紹介する。さらに興味ある方は、FMO 法の本^{4,5}を参照されたい。

- 1) K.Kitaura, E.Ikeo, T.Asada, T.Nakano and M.Uebayasi, Chem.Phys.Lett., 313, 701-706 (1999)
- 2) K.Kitaura, T.Sawai, T.Asada, T.Nakano and M.Uebayasi, Chem.Phys.Lett., 312, 319-324 (1999)
- 3) 北浦和夫、ドミトリ フェドロフ、「フラグメント分子軌道法の基礎」,
https://www.cms-initiative.jp/ja/events/cmsi-kobe-event/mshyid/handson_8/rvvg5j

- 4) "The Fragment Molecular Orbital Method: Practical Applications to Large Molecular Systems", Eds., D.G. Fedorov, K. Kitaura, CRC press, Boca Raton, 2009.
- 5) "Recent Advances of the Fragment Molecular Orbital Method: Enhanced Performance and Applicability", Yuji Mochizuki, Shigenori Tanaka, Kaori Fukuzawa Eds. Springer Nature Singapore Pte Ltd, 2021.